

EFFECTO DEL IOPAMIDOL EN MODELOS DE INTOXICACIÓN AGUDA Y SUBCRÓNICA EN RATAS

José Luis Méndez Cruz, Joana Etzel Rodríguez Raudales, José Luis Martínez Rodríguez, Roxana Guadalupe Noriega Alvarado, Claudia Araceli Reyes Estrada, Blanca Patricia Lazalde Ramos, Rosalinda Gutiérrez Hernández.

rosalinda@uaz.edu.mx

Resumen:

Existen sustancias que se usan para evidenciar la presencia de estructuras o fluidos dentro de los organismos, llamadas medios de contraste como el Iopamidol, utilizado para diagnósticos clínicos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el Iopamidol (yodado hidrosoluble más usado en el diagnóstico por imagen a nivel hospitalario), en modelos agudo y subcrónico en rata. Para esto se planteó el modelo de intoxicación aguda, durante 7 días con dosis única de 930 mg/kg/día y subcrónica a dos tiempos 30 y 60 días, con dosis diaria intraperitoneal de 465 mg/kg/día, utilizando ratas macho Wistar adultas (peso aproximado de 200 g) separadas en grupos: control de vehículo y grupos administrados con Iopamidol. Posteriormente, se obtuvieron muestras de tejido de riñón e hígado para análisis histopatológico. De acuerdo a los resultados obtenidos, el grupo de intoxicación aguda presentó nefritis intersticial, pero no daño hepático. Mientras que en los grupos de intoxicación crónica a 30 y 60 días, se presentó (mostraron o buscar un sinónimo) nefritis intersticial, nefritis fibro-nodular y hepatitis reactiva. Estos estudios se hacen necesarios para evitar el uso excesivo de medios de contraste en radiología, que pueden provocar daños a los pacientes.

Palabras clave: Iopamidol, toxicidad, agudo, crónico, daño renal.

Introducción.

Un Medio de Contraste (MC) puede definirse como una sustancia (gas o sustancia hidrosoluble o liposoluble), que una vez inyectada en un vaso sanguíneo o cavidad del organismo humano permite observar estructuras que normalmente no son visibles o se observan parcialmente (Rodríguez, 2008). Los MC se clasifican en negativos y positivos. Los negativos comprenden gases como el aire y el CO₂, mientras los positivos incluyen al sulfato de bario y los MC Iodados, como es el caso del Iopamidol. Los MC No Iónicos al ponerse en contacto con la sangre o el agua, no se ionizan, es decir, se comportan como partículas neutras. Los MC Iónicos Monómeros comprenden

los agentes uro/angiográficos y a los agentes cole gráficos orales (estos últimos actualmente en desuso) (Martí-Bonmatí, 2008). Los MC iónicos dímeros incluyen los agentes cole gráficos intravenosos (actualmente en desuso) y los agentes angiográficos (sales del ácido ioxáglico). Los MC no iónicos monómeros, comprenden los medios de contraste uro-mielo-angiográficos, el primero que se sintetizó fue la metrizamida (actualmente en desuso), así como el iopamidol y el iohexol (Martí-Bonmatí, 2008). Para uro-angiografía (iopamidol, iohexol, ioversol, iobitridol, iodixanol, así como la iopromida, la cual es un medio de contraste no iónico aprobado para uso en angiografía –incluyendo la angiografía de sustracción digital–, para administración intracavitaria, en exploraciones de tomografía computarizada y en urografía excretora, todos ellos existentes en el mercado mexicano en la actualidad (Rodríguez, 2008; Icuviita, 2011).

En 1918 se introdujeron los medios de contraste para radiodiagnóstico, primordialmente soluciones de sodio yodado. En la década de los 50s el empleo de medios yodados de alta osmolalidad (mayor a 1500 mOsm/kg) permitía obtener una mayor calidad en las imágenes; sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad hicieron que disminuyera su uso. Se consideró a su alta osmolalidad como la causa de dichas reacciones (Valero, 2011). En los años 70s se crearon medios sintéticos, con base en el yodo, conocidos como medios yodados iónicos (dímeros) de baja osmolalidad (600 - <1.000 mOsm/kg). Indiscutiblemente, estos medios de contraste mostraban menos efectos colaterales; sin embargo, efectos adversos como el daño renal persistieron, aunque en menor proporción. En los años posteriores se introdujeron los medios de radiodiagnóstico no iónicos (monómeros) de baja osmolalidad que representaron una importante reducción en la incidencia de nefropatías; esto favoreció su empleo y, en la actualidad, su uso es universal (Valero, 2011; Martí-Bonmatí, 2008).

Recientemente han aparecido los medios iso-osmolales (dímeros no iónicos) con una osmolalidad muy cercana a la del plasma (280-290 mOsm/kg) y se esperaba que con ello los efectos adversos fuesen menos frecuentes; sin embargo, múltiples estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones, sobre todo el daño renal, sigue presentándose de manera muy similar entre los medios de contraste no iónicos (monómeros) de baja osmolalidad y los medios de contraste no iónicos (dímeros) isoosmolales. Existe mayor riesgo de lesión renal relacionada con el medio de contraste yodado en los siguientes casos (Valero, 2011):

- Cuando la administración del medio de contraste es por vía arterial.
- Cuando la administración del medio de contraste es intra-renal.
- Cuando se utiliza medio de contraste iónico.
- Cuando el medio de contraste usado es de alta osmolalidad.
- Cuando el medio de contraste usado es de alta viscosidad.
- Cuando se utilizan más de 140 mL por estudio.
- Cuando se aplica medio de contraste endovenoso y se han realizado estudios contrastados recientes (Valero, 2011).

El estado de la función renal previo a la administración del medio de contraste es un factor determinante en el deterioro del riñón, ya que la incidencia del daño renal es más baja en los pacientes hospitalizados con función renal conservada; de sólo 8% en los pacientes con una creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL. Muchas de las reacciones adversas asociadas a los medios yodados han sido atribuidas a su osmolalidad (Sartori, 2013). No obstante, los resultados de los estudios realizados han concluido que esta propiedad no es la única causante de la nefrotoxicidad. Richard Solomon (2007), en una revisión del papel desempeñado por la osmolalidad en la incidencia de nefropatías inducidas por medios de contraste yodados (NIMCY) concluyó que la osmolalidad, por sí sola, no explica el daño renal (Valero, 2011; Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2008).

Los Medios de Contraste (MC) radiológicos son administrados diariamente a miles de pacientes en el mundo y a pesar de las mejoras farmacológicas logradas en los últimos años, aún falta conocimiento en cuanto a los efectos secundarios dañinos en dichos pacientes (García. 2011; Martí-Bonmatí, 2008). Entre los MC más usados están los compuestos yodados no iónicos, especialmente el *iopamidol*. El uso de medios de contraste intravasculares no iónicos (gas, sustancia hidrosoluble o liposoluble) en imagenología ha proliferado en los últimos años debido a su excepcional tolerancia por los pacientes. La baja osmolalidad de este tipo de medios de contraste aporta beneficios como bajo incremento del volumen sanguíneo, baja toxicidad, bajo efecto sobre la barrera hematoencefálica (Icuvita, 2011; Rodríguez, 2008).

La nefropatía inducida por medios de contraste radiológico yodados (NIACR) es una causa relativamente común de insuficiencia renal aguda en el medio hospitalario, asociada a un aumento considerable en la morbilidad y la mortalidad secundarias. La comprensión de su fisiopatología multifactorial, es aún incipiente, por lo que se carece de agentes profilácticos específicos y efectivos (Baldarda, 2008; Thomsen, 2006). La única medida preventiva aceptada mundialmente es la hidratación con solución salina. La nefropatía inducida por medios de contraste radiológico yodados (NIACR) es una forma relativamente común de insuficiencia renal aguda (IRA), generada como complicación del uso de dichos medios de contraste, con fines diagnósticos o terapéuticos. Se trata de una enfermedad relativamente común, que se diagnostica como agente causal del 10-12% de los casos de IRA en pacientes hospitalizados (Baldarda, 2008; Calvacanti, 2007).

El uso de medios de contraste intravenosos en estudios radiológicos es de gran importancia; es el pilar en el que se apoyan algunos métodos de imagen como la tomografía computada multicorte (TC-MC). La calidad de los estudios obtenidos con la nueva generación de estos equipos, y las diferentes aplicaciones en múltiples áreas de la medicina, han hecho de la TC-MC uno de los métodos de imagen más usados en la práctica hospitalaria, por lo que cada vez hay un mayor número de pacientes a los que les son realizados estudios con aplicación de un medio de contraste yodado (MCY). Por esta razón se ha incrementado también la posibilidad de que aparezcan complicaciones derivadas de la toxicidad de estos medios de contraste (Valero, 2011; Arana, 2011). Sin embargo, y a pesar de la alta frecuencia con que se usan los MCY, es poca la información del personal médico y paramédico en relación con las generalidades, los efectos colaterales y los efectos adversos relacionados. Múltiples estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones (sobre todo el daño renal) sigue siendo frecuente. La nefropatía inducida por medios de contraste yodados (NIMCY) es la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados. Es necesario el reconocimiento de esta complicación para disminuir la exposición injustificada de los pacientes a estudios de TC-MC que requieran medio de contraste endovenoso (Valero, 2011; Martí-Bonmatí, 2008).

Las reacciones adversas al medio de contraste yodado son situaciones poco frecuentes en los servicios de imagenología, presentándose desde las formas leves hasta cuadros donde la vida de pacientes es amenazada. Estudios internacionales muestran que estas situaciones se dan entre 0,2

y 12,7%, dependiendo del tipo y características de la sustancia radiopaca empleada (Cavalcanti, 2007; Salomon 2007). Los medios de contraste se clasifican como hipo, iso o hiperosmolares, según posean una osmolaridad menor, igual o mayor respectivamente en relación con la del plasma. De igual forma pueden clasificarse como iónico o no iónicos con base en su potencial de disociación. Dentro del grupo de los medios de contraste iónicos o de alta osmolaridad (1500- 800 mosmol/kg) se encuentran el meglumine (diatrizoato, gadopentate, iodipamide y el iothalamato), diatrizoato e iothalamato sódico. Los no iónicos o de baja osmolaridad (600-850 mosmol/kg) incluyen el gadoteridol, iohexol, ioversol, metrizamide y el iopamidol; en tanto que dentro del grupo de los isoosmolares (290 mosmol/kg) se incluye el iodixanol (Martí-Bonmatí, 2008; Aguirre, 2007).

Los amidotrizoatos (amidotrizoato de meglumina y amidotrizoato sódico) son compuestos orgánicos monoméricos iónicos yodados. Dada su elevada osmolaridad y las soluciones hipertónicas resultantes, se asocian a una elevada incidencia de efectos adversos. La osmolaridad para una densidad determinada se puede reducir con el uso de un medio dimérico iónico como el iotroxato de meglumina, que contiene el doble de átomos de yodo en una molécula, o con la administración de un medio no iónico como el iohexol (OMS, 2004; Aguirre, 2007).

Los medios de baja osmolaridad como este último, se asocian a una menor incidencia de algunos efectos adversos, pero generalmente son más costosos. Otros agentes como el ácido iopanoico (un compuesto orgánico monomérico iónico yodado), permiten su aplicación por vía oral (Aguirre, 2007).

Iopamidol es medio de contraste que pertenece a la nueva generación de los compuestos no iónicos cuya solubilidad es debido a la presencia de sustituciones hidrofílicas en la molécula. Esto da lugar a una osmolalidad baja en comparación con medios iónicos (Icuvita, 2011). Se ha demostrado eficaz como medio de contraste en radiografía en neuroradiología, angiografía, venografía, artrografía, urografía, angiografía cerebral y arteriografía izquierda, ventriculografía y arteriografía coronaria. Su toxicidad, particularmente cardíaca y toxicidad del SNC, son menores que los de los medios de contraste iónicos. Para la mayoría de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y de coagulación examinados después de la inyección intravenosa de iopamidol en voluntarios sanos, no se han encontrado desviaciones significativas de los valores pre-inyección. Los

pocos cambios observados en los parámetros de laboratorio fueron menores y considerados sin importancia clínica. La farmacocinética del Iopamidol se corresponde con un modelo farmacocinético abierto de dos compartimentos con eliminación de primer orden, el volumen de la distribución es equivalente al líquido extracelular, su eliminación es casi totalmente a través de los riñones, menos del 1% de la dosis administrada se recupera en las heces hasta 72 horas después de dosificar (Icuvita, 2011; Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2008), la eliminación es rápida; hasta mitad de la dosis administrada se puede recuperar en la orina sobre las primeras dos horas de la dosificación. No hay evidencia de la biotransformación. La unión a proteínas plasmáticas es tan baja que no tiene relevancia clínica (Rodríguez, 2008; Marrón, 2007).

La severidad de la nefropatía por medios de contraste puede variar desde una falla renal aguda no oligúrica limitada, hasta una falla renal que requiere diálisis transitoria o terapia de remplazo renal permanente (Aguirre, 2007; Lovesio, 2006). Algún grado residual de daño en la función renal es reportado hasta en 44.6% para aquellos que presentaron falla renal, en tanto que en quienes no la presentaron es de 14.5%. La nefropatía por medios de contraste se desarrolla usualmente dentro de las 24 a 48 horas después de la realización del estudio contrastado e inusualmente puede acompañarse de oliguria. En 80% de los casos la elevación de azoados inicia en las primeras 24 horas. Típicamente el pico de elevación ocurre entre el segundo y tercer día y el retorno a los valores basales se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la exposición al medio (Aguirre, 2007).

La nefropatía por medios de contraste es una causa importante de falla renal aguda en el ámbito hospitalario, generando altos costos al sistema de salud, morbilidad significativa y una mortalidad considerable. Se trata de un desorden iatrogénico consistente en un aumento absoluto (>0.5 mg) o relativo ($>25\%$) de la creatinina sérica comparado con el basal, que ocurre dentro de las 24-48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de lesión renal aguda (Balparda, 2008; Aguirre, 2007). El Medio de Contraste Iopamidol está autorizado como medio de contraste radiológico para las siguientes indicaciones:

- A) Adultos: Mielografía lumbar, torácica y cervical. Angiografía cerebral. Arteriografía periférica y flebografía. Angiocardiografía, ventriculografía izquierda. Arteriografía

coronaria. Arteriografía renal selectiva. Aortografía retrógrada. Angiografía visceral selectiva: hepática, celiaca, mesentérica superior y mesentérica inferior. Tomografía computarizada (TAC) con contraste Urografía intravenosa. Artrografía.

B) Niños: Angiografía cerebral. Arteriografía periférica y flebografía. Angiocardiografía y ventriculografía izquierda. Arteriografía renal selectiva. Urografía intravenosa ((Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

Composición cualitativa y cuantitativa:

- IOPAMIDOL G 300 mg/ml solución inyectable EFG: 1 ml de solución inyectable contiene 612 mg de iopamidol (equivalentes a 300 mg de yodo).

- IOPAMIDOL G.E.S. 370 mg/ml solución inyectable EFG: 1 ml de solución inyectable contiene 755 mg de iopamidol (equivalentes a 370 mg de yodo).

La dosis varía dependiendo del tipo de exploración, edad, peso, gasto cardíaco y estado general del paciente y de la técnica utilizada. Normalmente se utiliza la misma concentración de yodo y el mismo volumen que con los otros medios de contraste radiológicos iodados actualmente en uso. Como para los otros medios de contraste se debe asegurar la adecuada hidratación antes y después de la administración (Martí-Bonmatí, 2008; Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Paraproteinemia de Waldertrom.
- Mieloma múltiple.
- Casos graves de dolencias hepáticas renales.
- Patología de tipo epiléptico.
- Presencia de sangre en el líquido cerebroespinal.
- Historial positivo de reacciones adversas graves a medios de contraste.
- Alergia al yodo.

Advertencias y medidas especiales de empleo de Iopamidol:

Precauciones especiales para el uso de medios de contraste no-iónicos monoméricos en general. Un historial positivo de alergia, asma, o de reacciones adversas leves o moderadas a medios de contraste iodados indica la necesidad de un cuidado especial. La pre medicación con corticosteroides o antagonistas histamínicos H1 y H2 puede ser considerada en estos casos. El beneficio debe compensar claramente el riesgo en tales pacientes (Icuvita, 2011; Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

Los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones anafilácticas /anafilactoides u otras manifestaciones de hipersensibilidad. Debe, por tanto, planearse el curso de acción con anterioridad, con los fármacos necesarios y equipo disponible para el tratamiento inmediato, si ocurriese una reacción grave (Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008; Juchem, 2007). Se aconseja utilizar un catéter o cánula de vía para administraciones intravenosas del medio de contraste así como para uso arterial. Las reacciones anafilácticas / anafilactoides pueden ocurrir independientemente de la dosis y del modo de administración y los síntomas leves de hipersensibilidad pueden representar los primeros signos de una reacción grave (Morales, 2010; Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

La administración del medio de contraste debe interrumpirse inmediatamente y, si es necesario, se instalará la terapia específica por vía vascular. Los pacientes tomando beta-bloqueantes pueden presentar síntomas atípicos de anafilaxia, lo que puede interpretarse erróneamente como una reacción vagal. Los medios de contraste no-iónicos tienen menos efecto sobre el sistema de coagulación *in vitro*, en comparación con los medios de contraste iónicos (Morales, 2010; Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2008).

Cuando se realizan procedimientos de cateterización vascular se debe poner una atención meticulosa en la técnica angiográfica y llenar el catéter frecuentemente (ej.: con solución salina heparinizada) para minimizar el riesgo de trombosis y embolia relacionadas con el procedimiento. Debe asegurarse la hidratación adecuada antes y después de la administración del medio de contraste. Esto se aplica especialmente a pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, así como a bebés, niños pequeños y ancianos. Los bebés pequeños (edad < 1 año)

y especialmente los neonatos son susceptibles de padecer trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas (Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades cardíacas graves e hipertensión pulmonar, ya que pueden desarrollar cambios hemodinámicos o arritmias. Los pacientes con patología cerebral aguda, tumores o historia de epilepsia están predispuestos a sufrir nuevos ataques y merecen un especial cuidado (Icuvita, 2011; Caixeta, 2007). También los alcohólicos y los drogodependientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir ataques y reacciones neurológicas. Algunos pacientes han experimentado una pérdida de audición o incluso sordera temporal tras la mielografía, lo que se cree que es debido a un descenso en la presión del fluido espinal por la punción lumbar en sí. Para prevenir una descompensación o agravamiento de una insuficiencia renal que puede desembocar en fallo renal agudo después de la administración del medio de contraste, se debe tener un cuidado especial en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus ya que son de alto riesgo. Los pacientes con Paraproteinemia (mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström) también son un grupo de riesgo (Arana, 2010; Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

TIEMPO DE OBSERVACIÓN:

Después de la administración del medio de contraste el paciente debe ser observado durante por lo menos 30 minutos, ya que la mayoría de las reacciones adversas ocurren durante este tiempo. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones tardías. Los pacientes con insuficiencia hepato-renal severa no deben ser examinados a menos que esté absolutamente indicado. La segunda administración se debe retrasar de 5 a 7 días (Icuvita, 2011).

Sobredosis:

Los síntomas por sobredosificación son improbables en pacientes con función renal normal a no ser que el paciente haya recibido más de 2000 mg l/kg peso corporal durante un período de tiempo limitado. La duración del procedimiento es importante para la tolerancia a altas dosis del medio de contraste ($t_{1/2} = 2$ horas) (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2008)

La sobredosis accidental es más probable después de procedimientos angiográficos complejos en niños, particularmente cuando se administran inyecciones múltiples del medio de contraste de elevada concentración (Icuvita, 2011). Los síntomas que pueden aparecer por sobredosis, pueden ser tratados con antihistamínicos y corticoides y por una eventual oxigenoterapia. En el caso de trastornos cardiovasculares puede ser necesario además del tratamiento anterior el aporte de vasopresores, plasma y electrolitos, ya que cualquier desequilibrio de agua o electrolitos resultante se debe corregir (Icuvita, 2011).

La crisis convulsiva puede ser controlada por diazepam, y las crisis tetánicas que pueden presentarse, pueden controlarse con inyección de gluconato cálcico. La función renal debe ser monitorizada durante los 3 días siguientes. Si se necesita, se puede utilizar hemodiálisis para aclarar el exceso de medio de contraste. No hay un antídoto específico (Teruel, 2011; Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008).

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del lopamidol se corresponde con un modelo farmacocinético abierto de dos compartimentos con eliminación de primer orden. El volumen de la distribución es equivalente al líquido extracelular. La eliminación es casi totalmente a través de los riñones (Martí-Bonmatí, 2013; Icuvita, 2011). Menos del 1% de la dosis administrada se recupera en las heces hasta 72 horas después de dosificar. La eliminación es rápida; hasta mitad de la dosis administrada se puede

recuperar en la orina sobre las primeras dos horas de la dosificación. No hay evidencia de la biotransformación. La unión a proteínas plasmáticas es tan baja que no tiene relevancia clínica (Rodríguez, 2008).

Nefropatía:

La severidad de la nefropatía por medios de contraste puede variar desde una falla renal aguda no oligúrica limitada, hasta una falla renal que requiere diálisis transitoria o terapia de remplazo renal permanente (Lovesio, 2006). Algún grado residual de daño en la función renal es reportado hasta en 44.6% para aquellos que presentaron falla renal, en tanto que en quienes no la presentaron es de 14.5%. La nefropatía por medios de contraste se desarrolla usualmente dentro de

las 24 a 48 horas después de la realización del estudio contrastado e inusualmente puede acompañarse de oliguria. En 80% de los casos la elevación de azoados inicia en las primeras 24 horas y típicamente el pico de elevación ocurre entre el segundo y tercer día y el retorno a los valores basales se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la exposición al medio (Aguirre, 2007; Lovesio 2006). Teniendo el iopamidol en una concentración de 300mg/ml, se recomiendan hasta 2.5 ml/kg de peso. 300 mg/ml solución inyectable EFG: 1 ml de solución inyectable contiene 612 mg de iopamidol (equivalentes a 300 mg de yodo) (Icuvita, 2011) Adultos (Ministerio de Sanidad y Política Social. España. 2008). En pacientes con insuficiencia renal grave, administrar la dosis según el método empleado hasta 1,5 ml/kg máximo. (Ministerio de S. y P. S., 2008)

La creatinina: La creatinina es el producto de degradación de la creatina. La creatinina es un derivado de los aminoácidos arginina, glicina y metionina, el cuerpo la fábrica básicamente en el hígado, los riñones y el páncreas. La razón más importante del aumento de este metabolito en sangre es la mala filtración glomerular. Esto se puede valorar rápidamente con la determinación de creatinina en sangre cuando está presente en valores por encima de los normales (Perazzi, 2011; Laso, 2010).

El objetivo de este trabajo fue evaluar el iopamidol (yodado hidrosoluble más usado en el diagnóstico por imagen a nivel hospitalario), en modelos agudo y subcrónico en rata.

Materiales y métodos:

Se tomaron 5 grupos de ratas Wistar con un promedio de 200 ± 20 g de peso corporal. Cada grupo fue de 5 elementos. Fueron tres tratamientos: uno para intoxicación aguda y dos para intoxicación crónica con administración por vía IP. Para el caso de intoxicación crónica se tuvieron 4 grupos: un grupo control y un grupo con dosis a 30 días; un grupo control y un grupo con dosis a 60 días. Para la intoxicación crónica se administrará una dosis de 465 mg/kg/día durante 30 días a un grupo y durante 60 días a otro. Al grupo de intoxicación aguda se les administró una dosis de 930 mg/kg/día durante 7 días. A los grupos testigo se les administro agua inyectable en igual cantidad, dependiendo del peso de cada rata. Después del tiempo de administración, se sacrificaron las ratas para análisis de sangre y orina, además de estudios histopatológicos en riñón e hígado. El análisis del hígado se realizó con el propósito de determinar el posible daño, para el cual no se tiene

información en la literatura, pero de existir, habría que realizar estudios más dedicados a un modelo de daño hepático. En las muestras de sangre se determinó creatinina mediante Creatinine assay kit MAK080 de Sigma aldrich. Para el estudio histopatológico se realizaron cortes de hígado y riñón, mismos que se colocaron en parafina y mediante cortes en micrótopo, menores a 20 micras, se hicieron tinciones de hematoxilina-eosina.

Método Estadístico

Contraste de t de Student con *Muestras Independientes*

Varianzas poblacionales iguales → test de la t clásico

Evitando varianzas poblacionales diferentes → Problema de Behrens-Fisher.

Los grupos o muestras deben tener el mismo tamaño o no. La respuesta es que fijado el número total de observaciones, la elección del mismo tamaño muestral para cada grupo maximiza la potencia del contraste. Así pues empleamos el mismo número de observaciones para cada grupo. La fórmula que permite obtener el tamaño muestral es la siguiente:

$$N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2} \quad N = \frac{2(1.96 + 1.28)^2 5^2}{10^2} = 5.24 \text{ ratas}$$

En esta expresión, N es el tamaño muestral de cada grupo, σ es el valor estimado de la desviación estándar poblacional, Δ es la mínima diferencia entre las medias que deseamos detectar, y z_{α} , z_{β} son valores constantes que dependen de si el contraste es a una o dos colas, del nivel de significación y de la potencia deseados. Los valores z_{α} y z_{β} se obtienen a partir de una tabla de

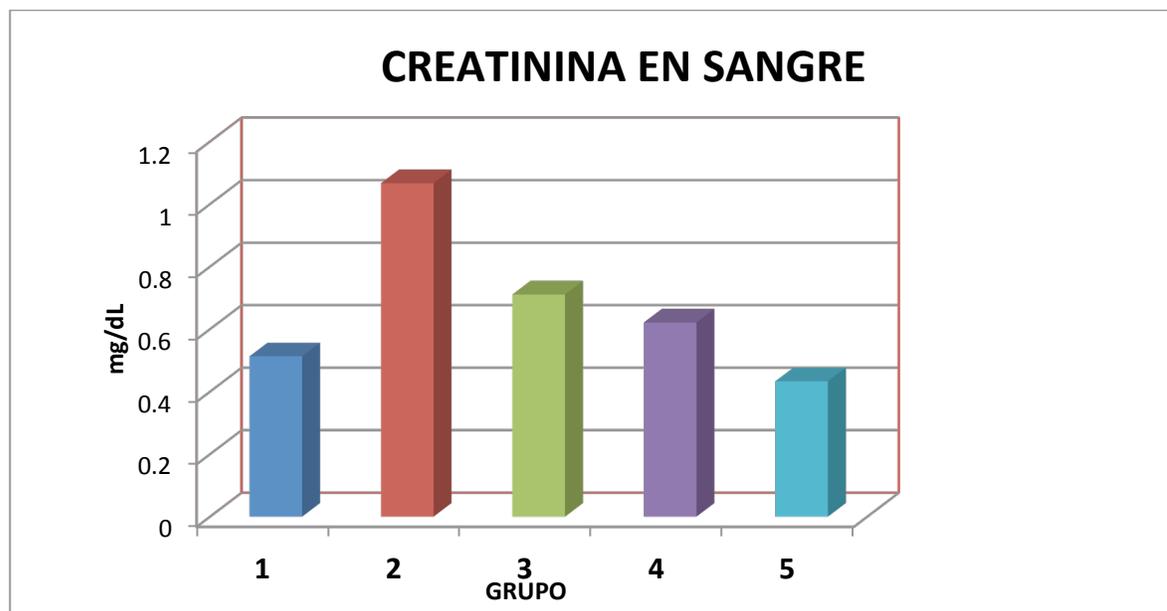
percentiles de la distribución normal estándar. Si el nivel de significación que queremos utilizar es de 0.05 (5%) y el test es a dos colas, entonces $\alpha = 0.05$ y $z_{\alpha} = 1.96$. Si la potencia que queremos obtener para nuestro test es de 0.9 (90%), entonces $\beta = 0.10$ y $z_{\beta} = 1.28$.

Por un experimento previo sabemos que la dispersión de los datos ha sido de unas 14 unidades ($\sigma = 14$). Supongamos que no tenemos ninguna información previa del resultado del experimento, de modo que haremos un test a dos colas, es decir, contrastaremos $H_0: \mu_1 = \mu_2$ frente a $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$. Si trabajamos con un nivel de significación del 5%.

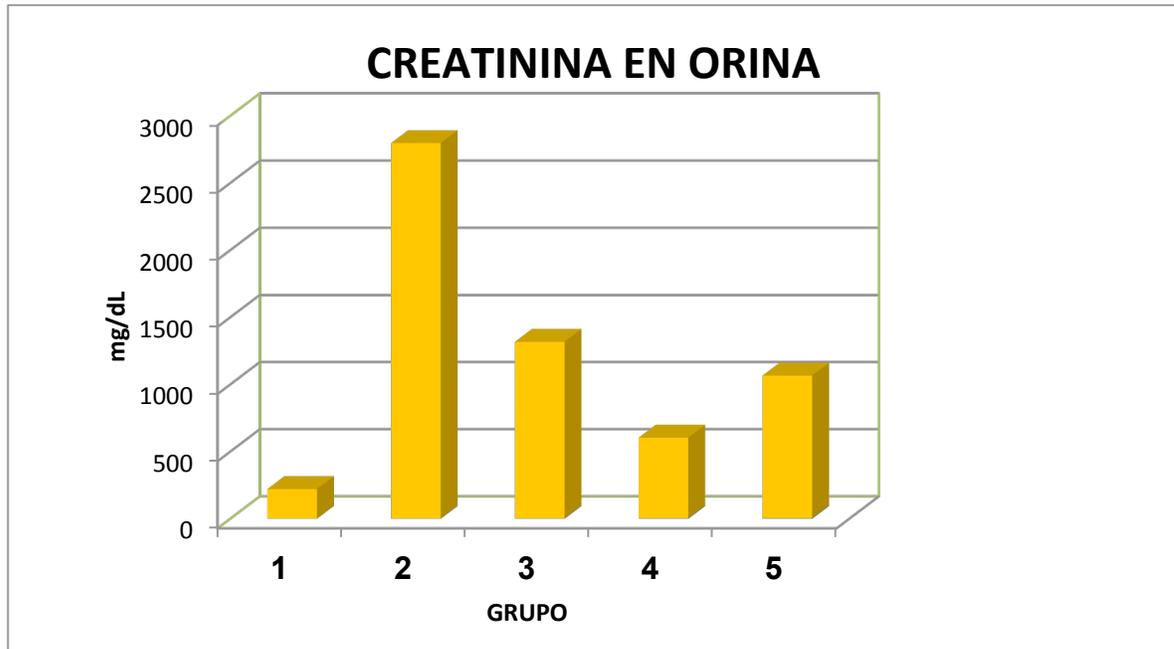
Resultados:

A continuación se describen los resultados obtenidos. La creatinina en sangre y orina en el grupo testigo a 60 días está ligeramente aumentada con respecto al grupo con dosis de 30 días, esto probablemente debido al estrés de mayor tiempo de manipulación y de la aplicación de agua inyectable. En los grupos 2y 3, que corresponde al tratamiento de intoxicación crónica con dosis a 30 y 60 días, se presenta nefritis intersticial, nefritis fibro-nodular y hepatitis reactiva. Contrariamente a lo esperado, en el grupo 3 de dosis a 60 días, el daño hepático y renal es menor que en el grupo dosificado por 30 días, esto podría deberse a reacciones de adaptación del organismo, ante una intoxicación crónica.

En el grupo 5, que corresponde a una intoxicación aguda, con dosis doble con respecto a los grupos de intoxicación crónica y por un periodo de 7 días, se tiene nefritis intersticial, pero no daño hepático. Los contenidos de creatinina en orina y sangre son mayores que en los grupos testigo.. En los resultados de los análisis histopatológicos se tiene que en las ratas de los grupos control, a 30 y 60 días no hay daño renal ni hepático.



GRAFICA 1. Creatinina sérica. En esta gráfica se presentan los contenidos de creatinina en sangre. Los Grupos: 1 es testigo a 30 días; 2 es con dosis a 30 días; 3 con dosis a 60 días; 4 Testigo a 60 días; 5 es con dosis doble a 7 días. (Contraste t de Student con $p \leq 0.05$).



Gráfica 2. Resultados de medición de creatinina en orina. Los Grupos: **1** es testigo a 30 días; **2** es con dosis a 30 días; **3** con dosis a 60 días; **4** Testigo a 60 días; **5** es con dosis doble a 7 días. (Contraste t de Student con $p \leq 0.05$).

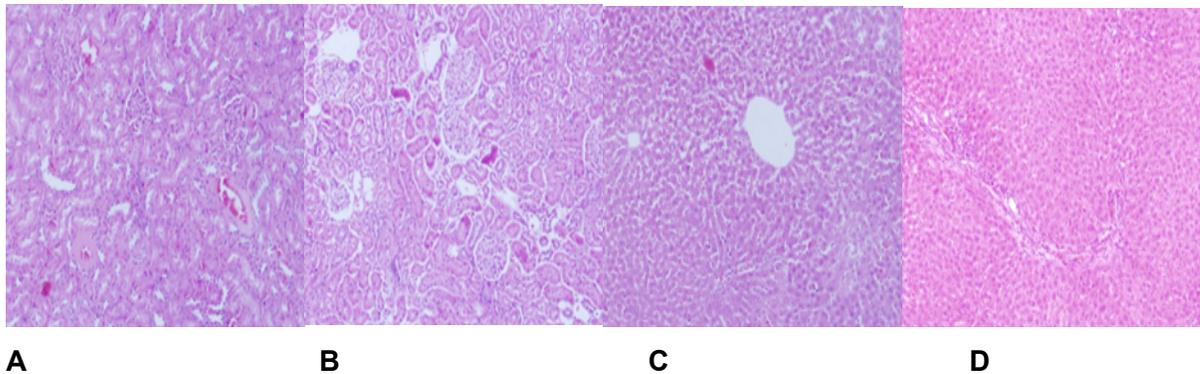


Figura 1: Cortes Histopatológicos. Análisis histopatológico con tinción Hematoxilina-eosina para comparar tejido sano y con daño. Panel A: corte de Riñón sano. Panel B: Riñón tratado con iopamidol/subcrónico, presentando nefritis intersticial. Panel C: Hígado Sano. Panel D: Hígado con Hepatitis Reactiva.

Discusión:

Los resultados concuerdan con los trabajos de Aguirre y Balparda (2007 y 2008, respectivamente) donde se establece el daño renal. En los resultados de nuestro experimento también se presenta una hepatitis reactiva. Estos daños son provocados por una exposición repetida al medio de contraste, sin embargo cuando la administración se hace a largo tiempo, como en este

caso a 60 días, se tiene una menor concentración en la sangre de creatinina, por lo que se presupone que el organismo de la rata podría usar mecanismos de adaptación a la intoxicación crónica a largo plazo.

Rodríguez (2008), señala que los medios de contraste no iónicos han sido excepcionalmente bien tolerados en la mayoría de los pacientes, con una reducida incidencia de reacciones adversas de tipo anafilactoide. Los estudios clínicos han demostrado ventajas significativas de estos medios de contrastes como son: el bajo incremento del volumen sanguíneo, baja cardiotoxicidad, bajo efecto sobre la barrera hematoencefálica y el ser virtualmente indoloros en procedimientos angiográficos (Rodríguez, 2008). Sin embargo Valero (2011) afirma que la nefropatía inducida por medios de contraste yodados (NIMCY) es la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados. Es necesario el reconocimiento de esta complicación para disminuir la exposición injustificada de los pacientes a estudios de TC-MC que requieran medio de contraste endovenoso.

Conclusiones:

El iopamidol en intoxicación crónica y aguda, en un modelo murino, provoca daños renales, tales como nefritis intersticial. En intoxicación crónica, también puede presentarse hepatitis reactiva.

Bibliografía:

Aguirre, C.M., (2007). Nefropatía por medios de contraste. *Acta Médica Colombiana. Colombia*, 32(2), 68-79.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid España. (2008). Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno Español, 2008.

Arana, E., y Catalá-López, F. (2010). Nefropatía inducida por contraste en pacientes de riesgo con insuficiencia renal explorados con tomografía computarizada: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. *Medicina clínica*, 135(8), 343-350.

Balparda-Arias, JK y Gaviria-Barrera. (2008). Nefropatía inducida por medios de contraste radiológicos yodados. *Universidad de Antioquia, Colombia. LATRICIA* 21(2), 166-176.

Caixeta A, Nikolsky E y Mehran R, (2009). Prevention and Treatment of Contrast- Associated Nephropathy in Interventional Cardiology Current. *Cardiology Reports* (2009), 377-383.

Cavalcanti, J.B. y Dall'Agnol C.M. (2007). Reacciones adversas inmediatas al contraste yodado intravenoso en tomografía computarizada. *Rev. Latino-am Enfermagem Brazil*. (15).

García, M. R., Paganini, L., Ocantos, J., (2011). Medios de Contraste Radiológico/Lo que un Médico no puede dejar de desconocer. *Editorial Journal. Buenos Aires, Argentina*.

Icuvita laboratorios. (2011). Laboratorios ICU-VITA S.A. - Camino Castro 489 - Montevideo – Uruguay.

Juchem, B C y Dall'Agnol, C. M. (2007). Immediate adverse reactions to intravenous iodinated contrast media in computed tomography. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15(1), 78-83.

Laso, J. 2010. Introducción a la Medicina Clínica. Fisiopatología y Semiología. Capítulo 33. Editorial Elsevier Masson. España.

Lovesio, C. (2006). Insuficiencia Renal Aguda. Libro Virtual IntraMed. Buenos Aires, Argentina.

Marrón, B., Ruiz, E., Fernández, C., Almeida, P., Horcajada, C., Navarro, F., & Caramelo, C. (2007). Efectos renales y sistémicos en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste con sueros salinos (0, 9%) e hiposalino (0, 45%). *Revista española de cardiología*, 60(10), 1018-1025.

Martí-Bonmatí L y Payardo CY. 2008. Medios de Contraste en Radiología. Editorial Médica Panamericana. Madrid España.

Morales Menéndez, M., y Otamendiz Naya, O. (2010). Reacciones adversas a medios de contrastes yodados. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 14(4), 0-0.

Ministerio de Sanidad y Política Social. 2008. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid España.

OMS, 2004. Formulario Modelo de la OMS. Capítulo 14.2. Medios de Contraste radiológico. WHO.

Perazzi, B., & Angerosa, M. (2011). Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 45(2), 265-272.

Rodríguez, P., Dena, E., Basile, E., Fuentes, M., Fink, G., y Marbez, E. (2008). Caracterización fisicoquímica y clínica de los medios de contraste intravasculares yodados. *Anales de Radiología México*. (2), 129-140.

Sartori, P., Rizzo, F., Taborda, N., Anaya, V., Caraballo, A., Saleme, C., y Peña, A. (2013). Medios de contraste en imágenes. *Revista argentina de radiología*, 77(1), 49-62.



Solomon, R. (2007). Contrast-induced nephropathy: update with special emphasis on patients with diabetes. *Current diabetes reports*, 7(6), 454-458.

Teruel, J. L. G., y Catalán, S. B. (2011). Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Revista Española de Cardiología*, 64(12), 1182-1192.

Thomsen, H. S., y Morcos, S. K. (2006). Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *European radiology*, 16(8), 1835-1840.

Valero, M. O. (2011). Nefropatía inducida por medio de contraste endovenoso yodado. *Anales de Radiología, Mexico*, 10(1). 32 (2): 68-79.